



TITLE:

Low Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Level as a Marker of Malnutrition in Maintenance Hemodialysis Patients( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Imamaki, Hirotaka

---

CITATION:

Imamaki, Hirotaka. Low Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Level as a Marker of Malnutrition in Maintenance Hemodialysis Patients. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13060>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	今牧 博貴
論文題目	Low Serum Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Level as a Marker of Malnutrition in Maintenance Hemodialysis Patients （血清Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin低値は維持血液透析患者において栄養不良の指標となる）		
（論文内容の要旨）			
<p>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin（NGAL）は好中球分泌顆粒から発見された可溶性の鉄運搬蛋白である。細菌感染では血液中 NGAL 濃度が上昇し、NGAL は鉄キレート作用により大腸菌や結核菌などの細菌増殖を抑制する。また急性腎障害（AKI）では腎組織、血液、尿中の NGAL 濃度が著しく増加し、NGAL は鉄供与体として働くことで近位尿細管細胞の増殖促進とアポトーシス抑制により腎保護作用を示す。更に、ヒト AKI において血中および尿中 NGAL は腎機能障害の指標である血清クレアチニンよりも約 2 日間早く増加するため、AKI の新規バイオマーカーとして注目を浴びている。当研究室では既に尿中 NGAL は種々の慢性腎臓病（CKD）で増加する一方で、治療により速やかに低下し、CKD の病勢を反映することを明らかにした。また、血中 NGAL 高値は集中治療室や救急外来での AKI の発症や死亡、腎臓外来での慢性腎臓病の悪化を予測することも報告されている。しかしながら、腎機能の廃絶した血液透析患者の血中 NGAL 濃度の臨床的意義については、いまだ不明である。本研究では、139 人の外来維持血液透析患者の透析前後で採血を行い、各種臨床指標と NGAL 濃度の関係を横断的に分析した。一部の患者で 1 年後の血液データを集め、観察開始時の NGAL 値との関係を検討した。透析患者の透析前の血清 NGAL 値は、健常者に比べて約 13 倍に上昇していた。単変量および多変量解析により、透析患者の NGAL 値は、好中球数、筋肉量の指標である％クレアチニン産生速度、食事中的タンパク摂取量を反映するアニオンギャップの 3 者により独立して正に規定されていた。貧血症例への鉄剤投与は血中ヘモグロビン、フェリチン、鉄調節ホルモンのヘプシジン 25 の濃度を上昇させたが、NGAL 濃度は変化しなかった。血清 NGAL 値は一度の透析処置により平均で 27%低下した。次に、虚血性心疾患の評価のために心臓カテーテル造影検査を受けた患者 30 人（非透析患者 15 人、透析患者 15 人）の大動脈と腎静脈の血中 NGAL 濃度を測定した。非透析患者においては、腎静脈では大動脈と比較して NGAL 値は 13% 低かった。しかし、透析患者では大動脈と腎静脈の NGAL 値はほぼ同じであった。以上より、血中 NGAL の少なくとも一部は腎臓、あるいは血液透析により除去されると考えられた。また、血清アルブミン値は透析患者の栄養状態および生命予後と密接に関連する。血液透析患者 87 人の前向き研究で NGAL とアルブミンの関係を検討した。単変量解析で観察開始時の NGAL 値は 1 年後の血清アルブミン値、および 1 年間のアルブミン値の上昇幅と有意な正相関を示した。観察開始時の NGAL 濃度で透析患者を低値群、中値群、高値群の 3 群に分けると、NGAL 低値群のみにおいて、1 年後の血清アルブミン濃度の有意な低下を認めた。また、NGAL 低値群では、入院加療を必要とする重症感染症を 1 年以内に発症する頻度が、NGAL 中値・高値群と比較して高い傾向を認めた。以上の成績より、透析患者における血中 NGAL 濃度は腎障害よりむしろ栄養状態を反映し、その低値は現時点での栄養不良、および予後と関連することが示唆された。血中 NGAL 濃度は AKI の早期マーカーとして注目されているが、血液透析患者において新たな栄養状態の指標としても重要である可能性を示した。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
急性腎障害・慢性腎臓病の新規バイオマーカーとして血中・尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) の有用性が広く認められつつある。NGAL は腎障害で著しく上昇を認めるが生体内での発現調節や役割については不明な点が多い。本研究では末期腎不全患者における血中 NGAL の意義の検討を目的とした。139 人の維持血液透析患者では、血清 NGAL 値は健常者の 13 倍に上昇していた。横断的分析により、NGAL 値は、好中球数、筋肉量の指標である％クレアチニン産生速度、食事中的タンパク摂取量を反映するアニオンギャップの 3 者で独立して正に規定されていた。NGAL は鉄を介した様々な作用を示すが、透析患者において鉄剤投与は NGAL 値を変化させなかった。87 例の前向き研究では、観察開始時の NGAL 濃度で透析患者を低値・中値・高値の 3 群に分けると、NGAL 低値群のみで 1 年後の血清アルブミン濃度の有意な低下を認めた。また NGAL 低値群では、NGAL 中値・高値群と比し、入院加療を必要とする重症感染症を 1 年以内に発症する頻度が高い傾向を認めた。これらの結果より腎機能の廃絶した透析患者における血中 NGAL 濃度は栄養状態を反映しその低値は予後不良と関連することが示唆された。この研究は腎障害指標の NGAL の末期腎不全における栄養状態との関連という新たな一面を明らかにした。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 8 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。